

Measuring electrical potential of single biological cell in nutrient, optionally carrying out micromanipulations

Publication number: DE19827957

Publication date: 1999-12-09

Inventor: BAUMANN WERNER (DE); EHRET RALF (DE);
LEHMANN MIRKO (DE); IGEL GUENTER (DE); GAHLE
HANS-JOERG (DE); WOLF BERNHARD (DE); SIEBEN
ULRICH (DE); FREUND INGO (DE); BRISCHWEIN
MARTIN (DE)

Applicant: MICRONAS INTERMETALL GMBH (DE)

Classification:

- international: C12N13/00; C12N15/89; C12N13/00; C12N15/87;
(IPC1-7): G01N27/327; C12M1/34; C12Q1/02;
G01N27/26; G01N33/483; G01N33/487

- European: C12N13/00; C12N15/89

Application number: DE19981027957 19980623

Priority number(s): DE19981027957 19980623; DE19981023655 19980527

Report a data error here

Abstract of DE19827957

A cell (3) rests on a carrier (21). An opening is made through the cell membrane within the resting area (5), away from the edge of the carrier. The measurement is taken through this opening. An independent claim is also included for the corresponding apparatus. Additional points noted include adherent cell sealing to the surface, an internal cell probe connected to an amplifier and insulated from the surrounding resting area, and a poration tool in the resting area. Preferred Features: Cell potential is measured through the opening, being the electrical potential between cell fluid and nutrient. Electroporation, mechanical impulse or focused ultrasound makes the opening. Several ultrasonic waves are superimposed additively, increasing amplitude at the opening point. Penetration results from laser radiation, or a chemical substance. A substance activated electrically, chemically and/or by radiation and/or an electrical field, makes the opening. Reduced or excess pressure is applied. Suction fixes the cell to the resting area (5). Following opening, cell fluid may be extracted for investigation. Intracellular manipulation takes place through the hole. Medicament and/or foreign material and/or a biological substance may be introduced into the cell. Salient features of the preferred apparatus include a reference electrode. The poration electrode, its operation and association with a semiconductor forming a switch, are further described. Actuation and control are elaborated.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 40 157 A 1**

⑤ Int. Cl. 7:
H 01 L 49/00
G 06 K 9/28

⑳ Aktenzeichen: 198 40 157.4
㉔ Anmeldetag: 3. 9. 1998
㉕ Offenlegungstag: 15. 6. 2000

DE 198 40 157 A 1

㉑ Anmelder:
Lorke, Axel, Dr., 80799 München, DE

㉒ Erfinder:
Lorke, Axel, 80799 München, DE; Böhm, Stefan,
81675 München, DE; Kotthaus, Jörg P., 81249
München, DE; Parak, Wolfgang, 85221 Dachau, DE;
George, Michael, 80333 München, DE

㉓ Entgegenhaltungen:
DE 195 29 371 C2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉔ Ortsaufgelöster Potential-Sensor und -Stimulator auf Halbleiterbasis

㉕ Ortsaufgelöste Potential-Sensoren bestehen meist aus konventionellen Feldeffekt-Transistor-Feldern. Aufgrund geometrischer Einschränkungen ist dabei die Zahl der aktiven Stellen limitiert. Das Konzept des "Feldeffekt adressierbaren potentiometrischen Sensors/Stimulators (FAPS)" bietet einen Weg zu erhöhter Integrationsdichte aktiver Stellen.

Der FAPS besteht aus zwei sich kreuzenden gitterartigen Strukturen auf einem Trägersubstrat. Die obere Gitterstruktur ist dabei aus Kanälen mit elektrisch steuerbarem, nichtlinearem Widerstand aufgebaut. Darunter befindet sich eine (von den Kanälen elektrisch isolierte) Anordnung aus Steuerelektroden. Nach dem Feldeffekt-Prinzip kann durch Anlegen einer Spannung an eine Steuerelektrode nun der lokale Widerstand der darüber liegenden Kanäle am Ort der Kreuzungspunkte eingestellt werden. Eine Adressierung ist über die Wahl des Kreuzungspunktes aus Kanal und Steuerelektrode möglich. Durch Anlegen einer Steuerungsspannung U_{aktiv} an eine ausgewählte Steuerelektrode kann der Kanal-Widerstand R so eingestellt werden, daß er in allen Orten oberhalb der gewählten Steuerelektrode stark von zusätzlichen Potentialen ΔU abhängig ist. An allen anderen Orten liegt eine Steuerungsspannung U_{passiv} (beispielsweise $U_{\text{passiv}} = 0$) an, bei der zusätzliche Potentiale nur einen vernachlässigbaren Einfluß auf R haben. Auf diese Weise ist eine Raumrichtung der Detektion (eine "Spalte") ausgezeichnet. Die Selektion der anderen Raumrichtung ("Zeile") ...

DE 198 40 157 A 1

(1) Idee und Zweck der Erfindung

Die Erfindung stellt einen Potential-Sensor bzw. Stimulator mit Ortsauflösung dar. Es wird im Folgenden immer von "Potentialen" gesprochen, obwohl alle Aussagen nach dem Gaußschen Satz auch für Ladungsverteilungen gelten.

Verschiedene Potential-Sensoren mit Ortsauflösung sind bereits entwickelt worden und haben industrielle Reife erlangt, wie z. B. Feldeffekt-Transistor (FET)-Felder¹⁻⁴ und Mikroelektroden-Felder⁵⁻⁸. Diese bestehen im wesentlichen aus einer zweidimensionalen Trägerschicht mit diskret darauf aufgebracht sensitiven Orten. Genauso sind Halbleiterstrukturen verfügbar, an denen gezielt an aktiven Punkten elektrische Potentialgradienten erzeugt werden können⁹.

Die Qualität der Ortsauflösung der genannten Vorrichtungen ist im wesentlichen durch die Zahl und die Dichte der sensitiven/aktiven Stellen gekennzeichnet. Hier liegt auch der Nachteil der konventionellen Techniken. Da jede unabhängige, einzeln adressierbare sensitive/aktive Stelle mindestens eine elektrische Zuleitung braucht, ist die Zahl der sensitiven/aktiven Stellen im Allgemeinen durch eine zunehmende Komplexität des Schaltungslayouts limitiert. Die Zahl der Zuleitungen skaliert dabei für ein $n \times n$ -Feld proportional zu n^2 .

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine Anordnung, bei welcher die Zahl der Zuleitungen für ein $n \times n$ -Feld proportional zu n skaliert. Dadurch ist die Möglichkeit für den Aufbau größerer Felder mit erhöhter Packungsdichte gegeben.

Eine Mikroelektroden-Anordnung, die eine ähnliche Reduktion der Anschlüsse zulässt, wurde in Patentschrift DE 195 29 371 C2 angegeben. Hier wird jedoch zur Adressierung ein Lichtzeiger verwendet, während in der vorliegenden Erfindung eine rein elektrische Adressierung möglich ist.

(2) Funktionsprinzip

Der Grundgedanke der Erfindung ist exemplarisch in den **Abb. 1-3** dargestellt. Die dort dargestellte Ausführungsform besteht im Wesentlichen aus zwei sich kreuzenden gitterartigen Strukturen auf einem Trägersubstrat (1), vgl. **Abb. 1** und 4. Die obere Gitterstruktur ist dabei aus Kanälen (4) mit elektrisch steuerbarem, nichtlinearem Widerstand aufgebaut, vgl. **Abb. 3**, wobei die einzelnen Kanäle (4) an einer Seite elektrisch miteinander verbunden sein können. Darunter befindet sich eine (von den Kanälen (4) elektrisch isolierte) Anordnung aus Steuerelektroden (2). Nach dem Feldeffekt-Prinzip¹⁰ kann durch Anlegen einer Spannung an eine Steuerelektrode (2), z. B. die in **Abb. 1** entlang der Linie C-D eingezeichnete, nun der lokale Widerstand der darüber liegenden Kanäle (4) am Ort der Kreuzungspunkte eingestellt werden, siehe **Abb. 3**. Eine Adressierung ist über die Wahl des Kreuzungspunktes aus Kanal (4) und Steuerelektrode (2) möglich, z. B. am in **Bild 1** eingezeichneten Schnittpunkt der Linien A-B und C-D.

Grundsätzlich kann diese Anordnung nun in zwei unterschiedlichen Modi betrieben werden.

A. Sensor

Durch Anlegen einer Steuerspannung U_{aktiv} an eine ausgewählte Steuerelektrode (2) kann der Kanal-Widerstand R so eingestellt werden, daß er an allen Orten oberhalb der gewählten Steuerelektrode (2) stark von zusätzlichen Potentia-

len ΔU abhängig ist, vgl. **Abb. 3**. An allen anderen Orten liegt eine Steuerspannung U_{passiv} (beispielsweise $U_{\text{passiv}} = 0$) an, bei der zusätzliche Potentiale nur einen vernachlässigbaren Einfluß auf R haben. Auf diese Weise ist eine Raumrichtung der Detektion (eine "Spalte" in **Abb. 1**, Linie C-D) ausgezeichnet. Die Selektion der anderen Raumrichtung ("Zeile" in **Abb. 1**, Linie A-B) erfolgt durch die Wahl des Kanals (4), über den der Widerstand gemessen wird. Damit ist die Möglichkeit einer ortsauflösten Oberflächenpotential-Detektion gegeben ("Sensor"), wobei die sensitive Stelle durch die Wahl des Kreuzungspunktes aus Steuerelektrode (2) und Kanal (4) bestimmt ist. Ein wichtiges Merkmal dieser Ausführungsform ist dabei, daß die Potentiale sowohl von der Unterseite (2) (Steuerpotential), als auch von der Oberseite (6) (Meßpotential) der Kanäle (4) aus wirken können.

Es sei darauf hingewiesen, daß die beschriebene Widerstandsmessung nur exemplarisch ist. Jede andere elektrische Kenngröße, die in geeigneter Weise nicht-linear von externen Potentialen abhängt, eignet sich prinzipiell ebenso zur Detektion.

B. Stimulator

Die andere Betriebsmöglichkeit ist die Erzeugung lokaler elektrischer Potentialgradienten. Hierbei wird ausgenutzt, daß durch die lokale Erhöhung des Kanalwiderstands eine über den Kanal (4) angelegte Spannung fast ausschließlich im Kreuzungsbereich abfällt. Somit ist auch dort der Potentialabfall und damit die elektrische Feldstärke am größten, wodurch die erfindungsgemäße Wirkungsweise realisiert ist.

(3) Möglichkeiten zur praktischen Realisierung

Im Folgenden wird eine mögliche Ausführungsform des FAPS beschrieben. Diese ist schematisch in **Abb. 4** dargestellt. In dieser Ausführungsform wird zunächst die Struktur der Steuerelektroden (2) auf ein Trägersubstrat (1) aufgebracht. Dies läßt sich beispielsweise mit, den in der Halbleitertechnologie üblichen lithografischen Verfahren¹¹ und einer anschließenden -Metallbedampfung realisieren, (vergl. **Abb. 5**). Als Metall käme beispielsweise NiCr oder Gold in Frage. Als Trägersubstrat (1) kann u. a. Glas verwendet werden.

Die Herstellung der leitfähigen Kanäle (4) und der elektrischen Barriere (3) sei hier beispielhaft anhand einer GaAs/AlGaAs-Quantentopfstruktur (12)¹² erläutert. In einer solchen Struktur ist eine elektrische Barriere (3) bereits durch den Schichtenaufbau der Heterostruktur (12) gegeben. Im Bedarfsfall kann die elektrische Barriere (3) auch durch eine Schicht aus einem geeigneten Isolator (beispielsweise SiO_2) zwischen den Steuerelektroden (2) und den Kanälen (4) hergestellt werden. Die weitere Vorgehensweise beruht bei einer GaAs/AlGaAs-Quantentopfstruktur (12) auf der Verwendung einer sogenannten Opferschicht (8) zwischen dem Halbleitersubstrat (7) und der zunächst noch unstrukturierten Schicht der leitfähigen Kanäle (4), wie in **Abb. 6** dargestellt. Durch geeignete Ätzverfahren kann die Opferschicht (8) entfernt werden, wobei die darüber befindliche Struktur (12) abgehoben und auf andere Oberflächen aufgelegt werden kann. Dieses Verfahren ist bekannt als der sogenannte epitaktische Lift-off¹³. Bei der Verwendung einer GaAs/AlGaAs-Quantentopfstruktur (12) wird als Opferschicht (8) üblicherweise eine Schicht aus AlAs verwendet. Diese Schicht kann mit hoher Selektivität durch Flußsäure aufgelöst werden. Dadurch erfolgt eine Trennung des Halbleitersubstrats (7) von der Quantentopf-Struktur (12), in der

sich die noch unstrukturierten leitfähigen Kanäle (4) befinden. In einer anderen Ausführungsform auf der Grundlage des Si/SiO-Systems kann unter Verwendung sogenannter "SOI (Silicon on Insulator)"-Substrate auch SiO₂ als Opferschicht (8) verwendet werden¹⁴. In der hier dargestellten Ausführungsform werden im nächsten Schritt elektrische Anschlußkontakte (9) zu den leitfähigen Kanälen (4) durch einen lithografischen Arbeitsschritt¹¹ und durch eine nachfolgende Metallbedampfung hergestellt, vgl. Abb. 7. Um eine ohmsche Kontaktierung (10) der leitfähigen Kanäle (4) zu erhalten, werden die aufgedampften Metalle thermisch in die Halbleiterstruktur einlegiert. Das Ergebnis ist eine Anordnung der Anschlußkontakte wie sie in Abb. 8 dargestellt ist.

In dem anschließenden Arbeitsschritt des epitaktischen Lift-offs wird die Opferschicht (8) mit Flußsäure aufgelöst. Zu diesem Zweck muß die gesamte Halbleiterstruktur (12) wie in Abb. 9 dargestellt ist, mit einer Schutzschicht (11) überzogen werden. Diese Schicht dient einerseits als Schutz gegenüber der Flußsäure, andererseits als mechanische Verstärkung der leitfähigen Schicht (12) unmittelbar nach dem Ablösen vom Halbleitersubstrat (7) und ermöglicht eine mechanische Manipulation der Struktur (12), um diese auf die Steuerelektroden (2) auflegen zu können. Wird die Anordnung in Flußsäure eingebracht, so löst sich die Opferschicht (8) auf und wie in Abb. 10 und 11 zu erkennen ist, heben sich die darüberliegenden Halbleiterschichten (12) vom Halbleitersubstrat (7) ab. In Abb. 11 ist der besseren Übersicht wegen die Schutzschicht (11) nicht eingezeichnet.

Die so abgelöste GaAs/AlGaAs-Quantentopfstruktur (12) wird auf das Trägersubstrat (1) mit den darauf definierten Steuerelektroden (2) gelegt, wo sie aufgrund von Van der Waals-Kräften haftet, siehe Abb. 12¹⁵. Reichen diese Kräfte nicht aus, ließe sich alternativ eine Haft- oder Klebeschicht einfügen. Anschließend wird die Schutzschicht (11) entfernt.

Im nächsten Arbeitsschritt erfolgt, beispielsweise durch naßchemisches Ätzen, die endgültige Strukturierung der leitfähigen Kanäle (4), wie in Abb. 13 dargestellt.

Soweit benötigt, wird in einem abschließenden Arbeitsschritt eine funktionelle Schicht (5) oberhalb der Kanäle (4) aufgebracht (vgl. Abb. 14).

Andere denkbare Techniken zur Realisierung eines FAPS-Bauelementes wären z. B. die Methode des "wafer bondings"¹⁶ oder die Verwendung von halbleitenden Polymeren¹⁷ oder amorphem Silizium¹⁸. Anstelle der oben erwähnten Quantentopfstruktur (12) ließe sich auch eine volumendierte Schicht verwenden.

(4) Potentielle Anwendungen

a) Sensor zur parallelen Detektion chemischer/biologischer Moleküle in wäßriger Lösung

Eine mögliche Anwendung des FAPS ist die Detektion von Molekülen in wäßriger Lösung (6). Durch chemische Modifikation der funktionellen Schicht (5) können gezielte Reaktionen mit Molekülen aus dem Elektrolyt (6) mit dieser ermöglicht werden. So bindet z. B. eine Siliziumoxid-Schicht (5) mit ihren Silanolgruppen Protonen aus dem Elektrolyt (6) bzw. kann Protonen an den Elektrolyt abgeben¹⁹. Je niedriger der pH des Elektrolyten (6) und damit um so höher die Protonenkonzentration, desto stärker wird die funktionelle Schicht (5) positiv aufgeladen. Über eine Detektion dieser elektrostatischen Aufladung mit dem FAPS ist damit der Aufbau eines pH-Sensors möglich. Der konzeptionelle Vorteil liegt hier in der Möglichkeit, des FAPS, Potentialverteilungen orts aufgelöst zu messen. Dazu wird die

funktionelle Schicht (5) lokal unterschiedlich gestaltet, wie in Abb. 14 angedeutet. An Stellen, an denen die Oberfläche der funktionellen Schicht (5) beispielsweise aus Siliziumoxid besteht, ist diese sensitiv auf den Gehalt an Wasserstoffionen im Elektrolyt (6). An anders (z. B. Gold-) beschichteten Stellen können beispielsweise Redoxreaktionen verfolgt werden, wie die Reaktion von Fe(III) zu Fe(II)²⁰. Im Prinzip können alle Moleküle detektiert werden, die durch spezifische Reaktion mit der funktionellen Schicht (5) diese aufladen. Es können dazu sämtliche Techniken verwendet werden, die auch bei ionenselektiven Feldeffekt-Transistoren angewendet werden, wie z. B. die direkte Detektion kleiner anorganischer Ionen²¹ oder der Nachweis von Biomolekülen durch enzymatischen Abbau⁴. Der Vorteil des FAPS liegt, wie bereits beschrieben darin, daß durch Variation der FAPS-Oberflächenbeschichtung (5) über die Möglichkeit elektrische Ladungsverteilungen orts aufgelöst zu detektieren, die parallele Konzentrationsbestimmung verschiedener Moleküle simultan mit demselben Bauelement ermöglicht wird. Zusätzlich besteht auch die Möglichkeit, lokale Konzentrationsverläufe einer Molekülsorte orts- und zeitaufgelöst zu vermessen²². Gegenüber bereits existierenden Techniken wie dem LAPS²³, verspricht der FAPS eine verbesserte Ortsauflösung und Integrationsdichte und damit die Möglichkeit, mehr unterschiedliche Molekülarten auf kleinerem Raum zu messen.

b) Sensor/Stimulator zur extrazellulären Detektion und Anregung von Aktionspotentialen elektrisch aktiver Zellen in wäßriger Lösung

Um elektrisch Zellpotentiale zu detektieren, werden üblicherweise Glaspipetten in die Zelle eingestochen²⁴ bzw. mittels der sogenannten "patch-clamp-Technik" eine Verbindung zum Inneren der Zelle hergestellt²⁵. Derartige Methoden haben den Nachteil, nicht langzeitstabil zu sein. Darüber hinaus ermöglichen sie keine echte Ortsauflösung, da nach jeder Messung an einem Ort die Pipette erneuert werden muß. Es fehlt also die Möglichkeit, über die Probe zu rastern. Extrazelluläre Techniken, d. h. die Messung elektrischer Potential außerhalb der Zelle, umgehen diese Probleme. Die prinzipielle Eignung extrazellulärer Messungen ist in der Literatur vielfach nachgewiesen worden²⁶. Auf Halbleiterbasis existieren im wesentlichen zwei Bauelement-Typen zur Detektion extrazellulärer Potentiale: extrazelluläre Mikroelektroden^{5,7} und Feldeffekt-Transistor-Felder^{27,28}. Dazu werden die Zellen direkt auf die Oberfläche eines potentialsensitiven Detektors aufwachsen gelassen. Mit diesen Bauelementen (bzw. abgewandelten Formen davon) können auch Aktionspotentiale durch extrazelluläre Stimulation angeregt werden^{9,29,30}. Um Zellen (13) möglichst in natürlicher Umgebung, d. h. ohne erzwungene Einschränkungen messen zu können, erscheint es 'nützlich, die Zellen frei auf der gesamten Detektoroberfläche (5) aufwachsen zu lassen und nicht wie z. B. durch Strukturierung der Oberfläche (5) möglich³¹, die Zellen auf bestimmte aktive Meßbereiche zu zwingen. Dazu ist eine möglichst hohe Integrationsdichte aktiver Sensorelemente auf der Detektoroberfläche (5) nötig, um sicher zu stellen; daß unter möglichst vielen Zellen (13) auch die Möglichkeit zur Messung besteht. Aufgrund seiner Geometrie und seines Aufbaus bietet der FAPS dafür gute Voraussetzungen. Es ist wichtig zu betonen, daß, wie in Abb. 15 gezeigt, der FAPS die prinzipielle Möglichkeit bietet, auf einem Bauelement sowohl extrazelluläre Potentiale von Zellen (13) zu detektieren, als auch Aktionspotentiale durch extrazelluläre Stimulation anzuregen.

c) Detektion von Ladungs-erzeugender Strahlung in Gas-, Flüssigkeits- und Festkörper-Umgebung

Von seinem Aufbau her ist der FAPS in der Lage Strahlungen, welche die elektrostatische Ladungsverteilung an der funktionellen Schicht (5) verändern, Orts- und Energie-selektiv zu messen. Dazu wird die funktionelle Schicht (5) so ausgelegt, daß sie ihre Ladungsverteilung bei Bestrahlung ändert. Eine mögliche Ausführungsform wäre ein ortsaufgelöster Sensor für Licht unter Verwendung einer halb-leitenden funktionellen Schicht (5). Fällt Licht geeigneter Wellenlänge auf die Halbleiter-Schicht (5), werden Elektron-Loch-Paare erzeugt, die in einem elektrischen Feld getrennt werden können¹⁰. Entsprechende elektrische Felder lassen sich beispielsweise durch Dotierung (p-n-Übergang), Schottky-Barrieren oder extern angelegte Spannungen realisieren. Die mit der Elektron-Loch-Trennung einhergehende Änderungen der statischen oder dynamischen Ladungsverteilung, die in etwa proportional zur eingestrahnten Lichtintensität ist, kann mit dem beschriebenen Wirkungsprinzip des FAPS ortsaufgelöst detektiert werden. Der Nachweis ionisierender Strahlung ist durch eine funktionelle Schicht möglich (5), welche bei Bestrahlung Elektronen freisetzt und dadurch die statische Ladungsverteilung ändert.

(5) Literaturangaben

- ¹ P. Bergveld; IEEE Transactions on Biomedical Engineering BME-19, 342-351 (1972).
- ² T. Matsuo and M. Esushu, Sensors & Actuators 1, 77-96 (1981).
- ³ Y. G. Vlasov, D. E. Hackleman, and R. P. Buck, Analytical Chemistry 51; 1570-1571 (1979).
- ⁴ B. H. v. d. Schoot and P. Bergveld, Biosensors 3, 161-186 (1987).
- ⁵ G. W. Gross, E. Rieske, G. W. Kreutzberg, et al., Neuroscience Letters 6, 101-105 (1977).
- ⁶ G. W. Gross, W. Y. Wen, and J. W. Lin, Journal of Neuroscience Methods 15, 243-252 (1985).
- ⁷ G. W. Gross, A. Harsch, B. K. Rhoades, et al., Biosensors & Bioelectronics 12, 373-393 (1997).
- ⁸ W. Nisch, J. Böck, U. Egert, et al., Biosensors & Bioelectronics 9, 737-741 (1994).
- ⁹ A. Stett, B. Müller, and P. Fromherz, Physical Review E 55, 1779-1782 (1997).
- ¹⁰ S. M. Sze, Physics of Semiconductor Devices (John Wiley & Sons, New York, 1981).
- ¹¹ S. M. Sze, VSLJ Technology (Mc Graw Hill, New York, 1988).
- ¹² C. Weisbuch and B. Vinter, Quantum Semiconductor Structures (Academic Press, San Diego, 1991).
- ¹³ E. Yablonovitch, T. Gmitter, J. P. Harbison, et al., Applied Physics Letters 51, 2222-2224 (1987).
- ¹⁴ J.-P. Colinge, Silicon-On-Insulator Technology (Kluwer Academic Publishers, Boston, 1991).
- ¹⁵ E. Yablonovitch, D. M. Hwang, T. J. Gmitter, et al., Applied Physics Letters 56, 2419-2421 (1990).
- ¹⁶ A. Black, et al., IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics 3, 943 (1997).
- ¹⁷ T. A. Skotheim and M. Dekker, Handbook of Conducting Polymers (New York, 1986).
- ¹⁸ J. Kanicki, Anisotropy and Microcrystalline Semiconductor Devices (Artech House, Norwood, 1991).
- ¹⁹ N. E. Yates, S. Levine, and T. W. Healy, Faraday Transactions I 70, 1807-1818 (1974).
- ²⁰ D. G. Hafeman, J. W. Parce, and H. M. McConnell, Science 240, 1182-1185 (1988).
- ²¹ W. Moritz, I. Meierhöfer, and L. Müller, Sensors and Ac-

tuators 15; 211-219 (1988).

²² S. Licht, N. Myung, and Y. Sun, Analytical Chemistry 68, 954-959 (1996).

²³ H. M. McConnell, J. C. Owicki, J. W. Parce, et al., Science 257, 1906-1912 (1992).

²⁴ B. Katz, Nerv, Muskel und Synapse (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1971).

²⁵ E. Neher and B. Sakmann; Nature 260, 799-802 (1976).

²⁶ R. F. Schmidt and G. Thews, Physiologie des Menschen (Springer, Berlin, 1997).

²⁷ P. Bergveld, J. Wiersma, and H. Meertens, IEEE Transactions on Biomedical Engineering 23, 136-144 (1976).

²⁸ P. Fromherz, A. Offenhäusser; T. Vetter, et al., Science 252, 1290-1293 (1991).

²⁹ W. G. Regehr, J. Pine, C. S. Cohan, et al., Journal of Neuroscience Methods 30, 91-106 (1989).

³⁰ W. L. C. Rutten, H. J. v. Wier, and J. H. M. Put, IEEE Transactions on Biomedical Engineering 38, 192-198 (1991).

³¹ P. Fromherz and H. Schaden, European Journal of Neuroscience 6, 1500-1504 (1994).

Bezugszeichenliste

- 25 (1) Trägersubstrat
- (2) Steuerelektroden
- (3) Elektrische Barriere
- (4) Leitfähige Kanäle
- (5) Funktionelle Schicht
- (6) Meßraum, gefüllt z. B. mit Elektrolyt
- (7) Halbleitersubstrat
- (8) Opferschicht
- (9) Anschlußkontakte
- (10) Ohmsche Kontakte
- 35 (11) Schutzschichtabdeckung
- (12) Quantentopfstruktur
- (13) Untersuchtes/stimuliertes Objekt (z. B. biologische Zelle)

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur orts- und zeitaufgelösten Detektion und/oder Erzeugung von elektrischen Feldern auf einer Oberfläche,
gekennzeichnet durch
Steuerelektroden (2) und die Steuerelektroden kreuzende Kanäle (4) mit elektrisch steuerbarem Widerstand, wobei an eine bestimmte Steuerelektrode (2) eine ausgezeichnete Steuerspannung anlegbar ist und über einen bestimmten Kanal (4) entweder eine elektrische Kenngröße meßbar oder eine elektrische Spannung anlegbar ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche sowohl eben, als auch gekrümmt sein kann.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuerelektroden (2) auf ein Trägersubstrat (1) aufgebracht sind, die Kanäle (4) sich darüber, und die aktiven Orte sich auf der Oberseite der Kanäle (4) befinden.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch eine geradlinige, parallele Anordnung der Steuerelektroden (2).
5. Vorrichtung nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch eine geradlinige und parallele Anordnung der leitfähigen Kanäle (4).
6. Vorrichtung nach Anspruch 4 und 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Kanäle (4) und Steuerelektroden

(2) senkrecht zueinander angeordnet sind.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine elektrische Barriere (3); die geeignet ist, einen ohmschen Kontakt zwischen den Kanälen (4) und den Steuerelektroden (2) zu verhindern.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrische Barriere (3) eine Schottky-Barriere, ein Halbleitermaterial mit größerer Bandlücke oder eine Isolationsschicht ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die leitfähigen Kanäle (4) durch eine sogenannte Quantentopfstruktur realisiert worden sind.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die leitfähigen Kanäle (4) durch eine Quantentopfstruktur innerhalb einer GaAs/AlGaAs-Heterostruktur realisiert worden sind, welche durch die Technik des epitaktischen Lift-off über die Steuerelektroden aufgebracht worden sind.

11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die leitfähigen Kanäle (4) durch Verwendung von amorphem Silizium oder einer sogenannten SOI (silicon on insulator) -Struktur realisiert worden sind.

12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die leitfähigen Kanäle (4) durch die Technik des "wafer bonding" mit anschließender Entfernung der Substratschicht hergestellt worden sind.

13. Vorrichtung nach Ansprüchen 1, 9, 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß der elektrische Widerstand der Kanäle (4) nach dem Prinzip des Feldeffekts gesteuert wird.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, gekennzeichnet durch eine nichtlineare Potentialabhängigkeit des Kanal-Widerstandes.

15. Vorrichtung nach Ansprüchen 6, 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß durch die Steuerung des Kanal-Widerstandes und durch die geometrische Anordnung von Kanälen (4) und Steuerelektroden (2) eine beliebige Adressierung der aktiven Orte möglich ist.

16. Vorrichtung nach Ansprüchen 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Widerstand der Kanäle (4) so einstellbar ist, daß dieser zum einen minimal-, und zum anderen maximal sensitiv auf äußere Potentialänderungen reagiert.

17. Vorrichtung nach Ansprüchen 13, 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, daß oberhalb eines aktiven Ortes ein Potentialgradient erzeugbar ist.

18. Vorrichtung nach Ansprüchen 1 und 3, gekennzeichnet durch eine isolierende funktionelle Schicht (5) oberhalb der leitfähigen Kanäle (4), so daß die Vorrichtung auch in wäßriger Lösung (Elektrolyt) (6) verwendbar ist.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Schicht (5) geeignet ist, eine Diffusion von Ionen aus dem Elektrolyt (6) in die Kanäle (4) zu verhindern.

20. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Schicht (5) geeignet ist, mit Substanzen aus dem Elektrolyt (6) zu reagieren.

21. Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche der funktionellen Schicht (5) durch spezifische chemische Reaktionen elektrisch aufgeladen wird (z. B. Protonierung von Silanolgruppen an Siliziumoxid-Oberflächen).

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, gekennzeichnet durch eine räumliche Variation des Aufbaus der funktionellen Schicht (5), so daß spezifische chemische Reaktionen an der Oberfläche ortsaufgelöst verfolgt werden können.

den können.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Schicht (5) so ausgeführt ist, daß chemische und oder biologische Moleküle in wäßriger Lösung (6) parallel detektiert werden können.

24. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß durch die funktionelle Schicht (5) die Oberfläche der Vorrichtung biokompatibel ist.

25. Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die funktionelle Schicht (5) so ausgeführt ist, daß lebende Zellen (13) auf ihr stabil aufwachsen, so daß Änderungen des Membranpotentials elektrisch aktiver Zellen (13) extrazellulär durch Messung des lokalen elektrischen Potentials unter der Zelle (13) orts- und zeitaufgelöst verfolgt werden können, und die Zellen (13) durch Erzeugung von lokalen elektrischen Feldern gezielt stimuliert werden können.

Hierzu 15 Seite(n) Zeichnungen

Abb. 1

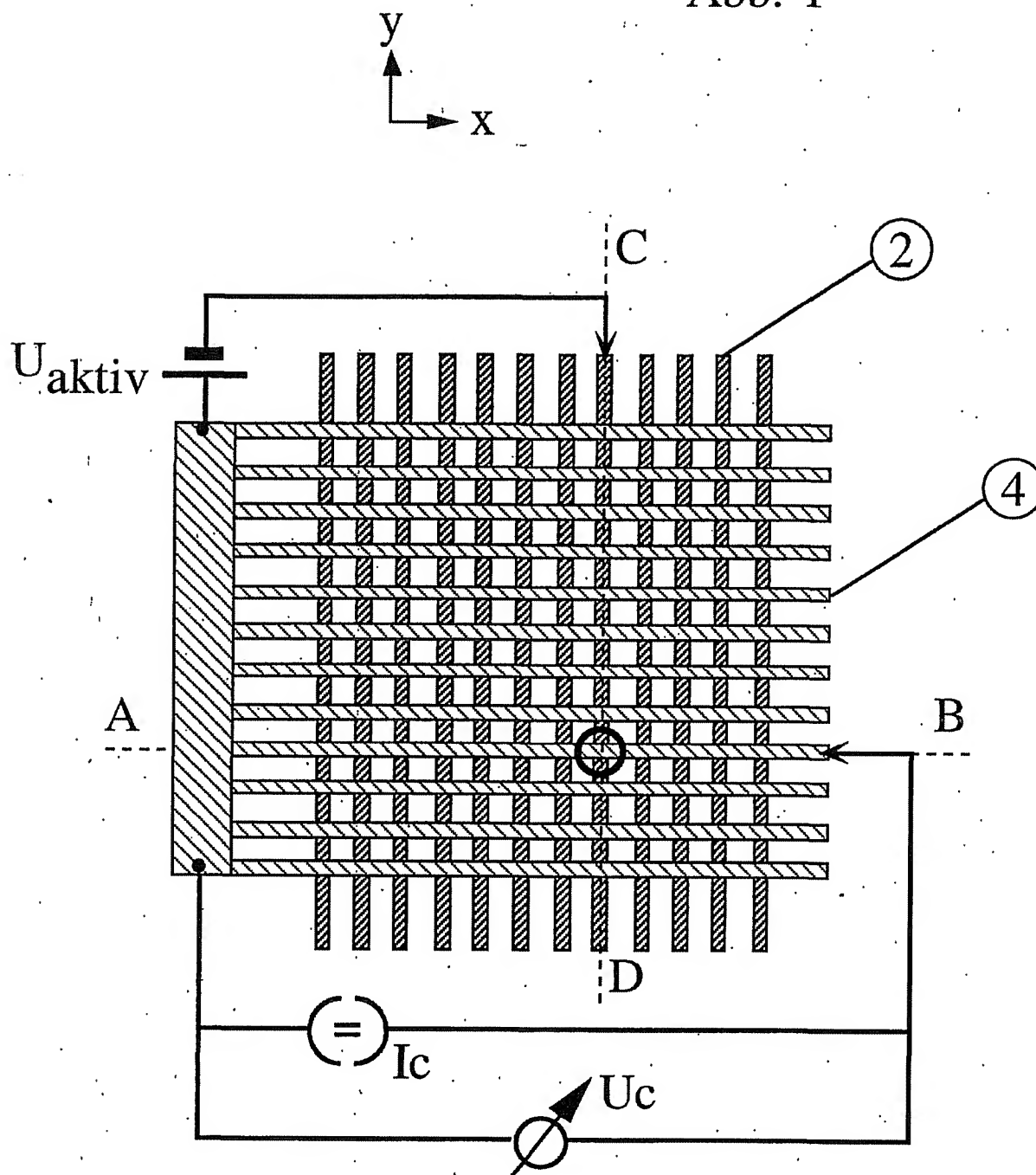


Abb. 2

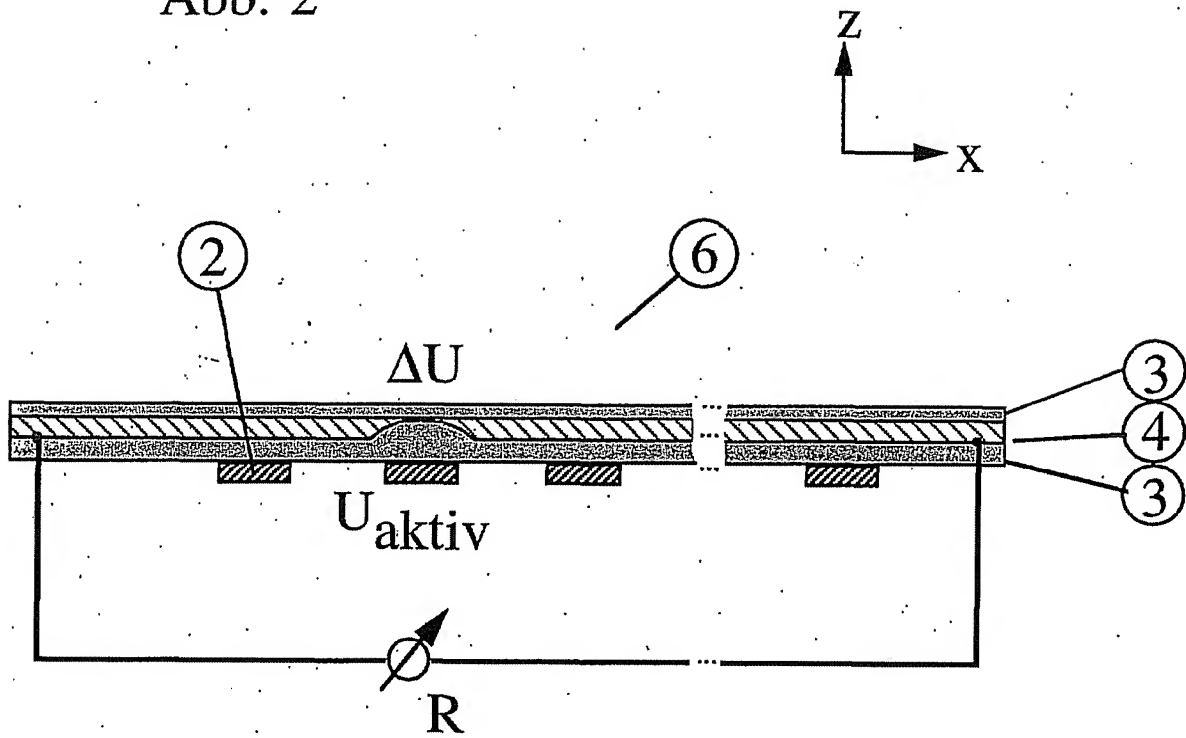


Abb. 3

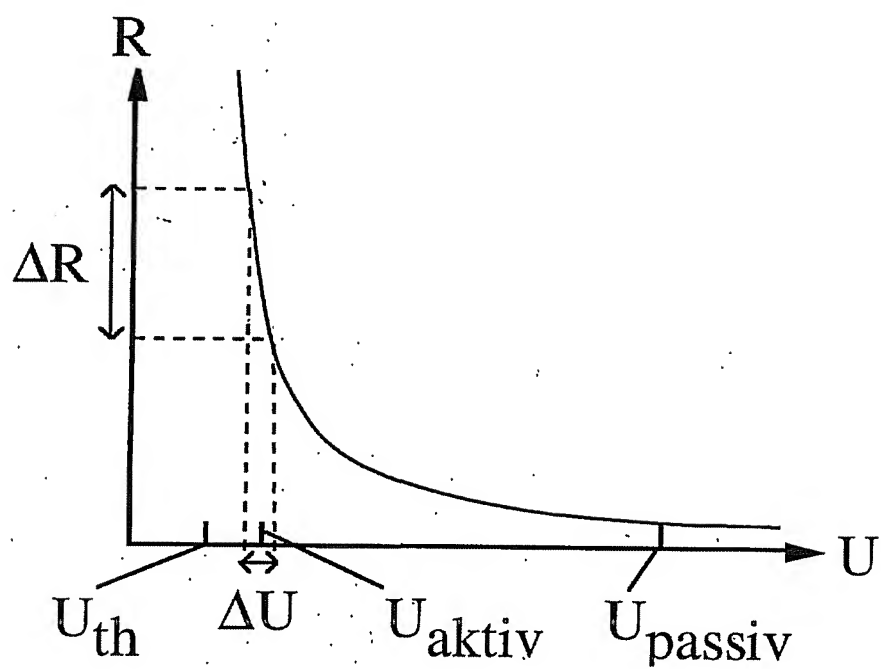


Abb. 4

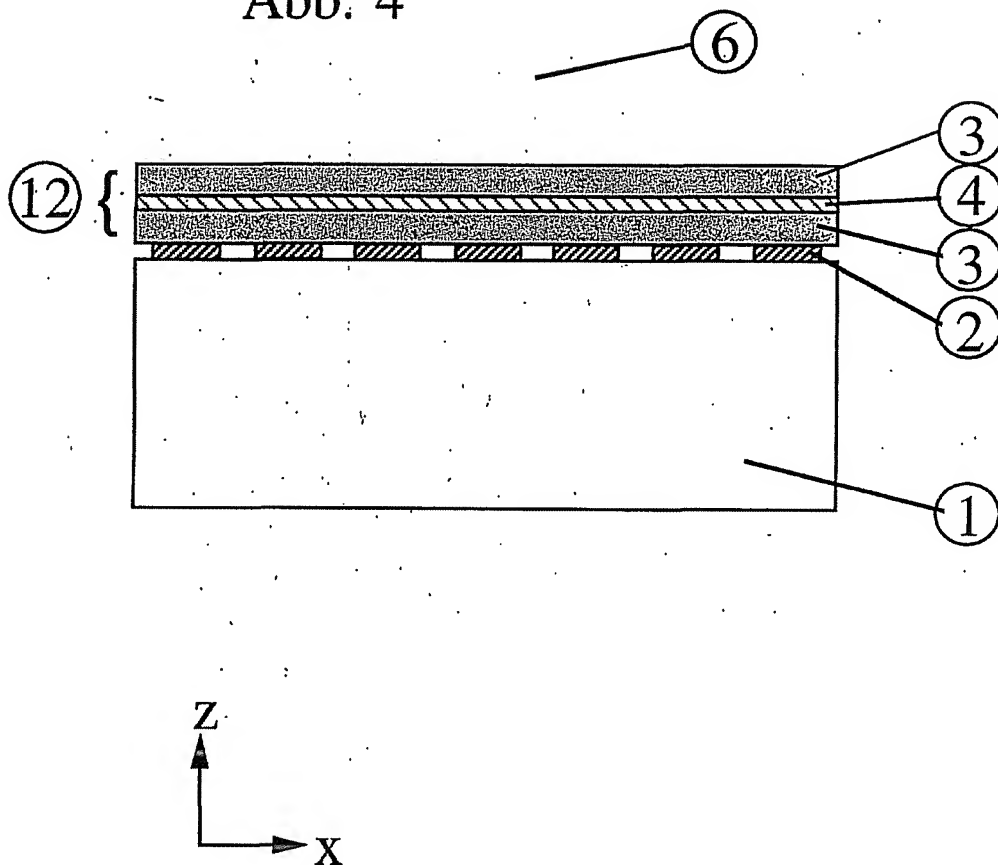


Abb. 5

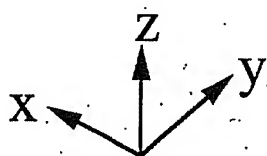
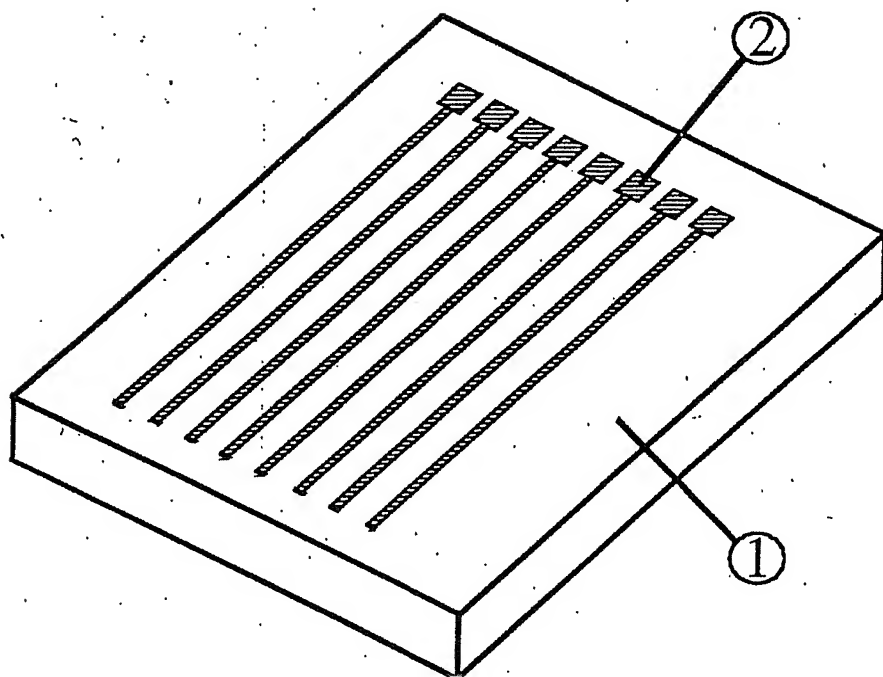


Abb. 6

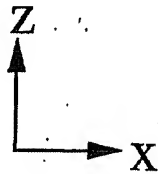
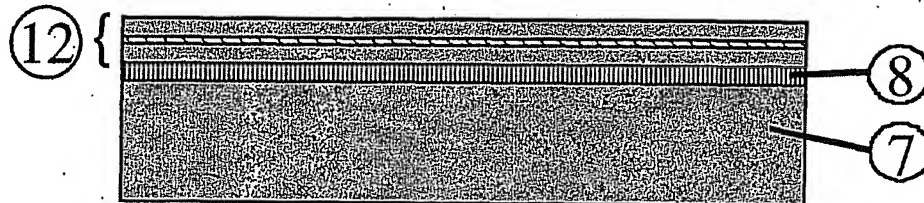


Abb. 7

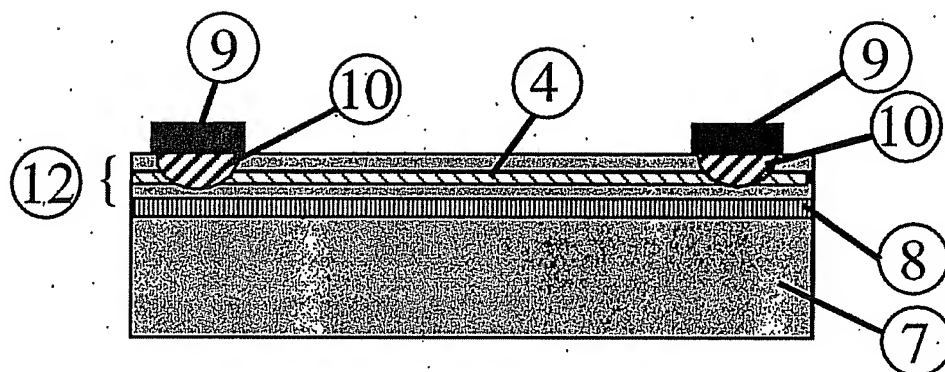


Abb. 8

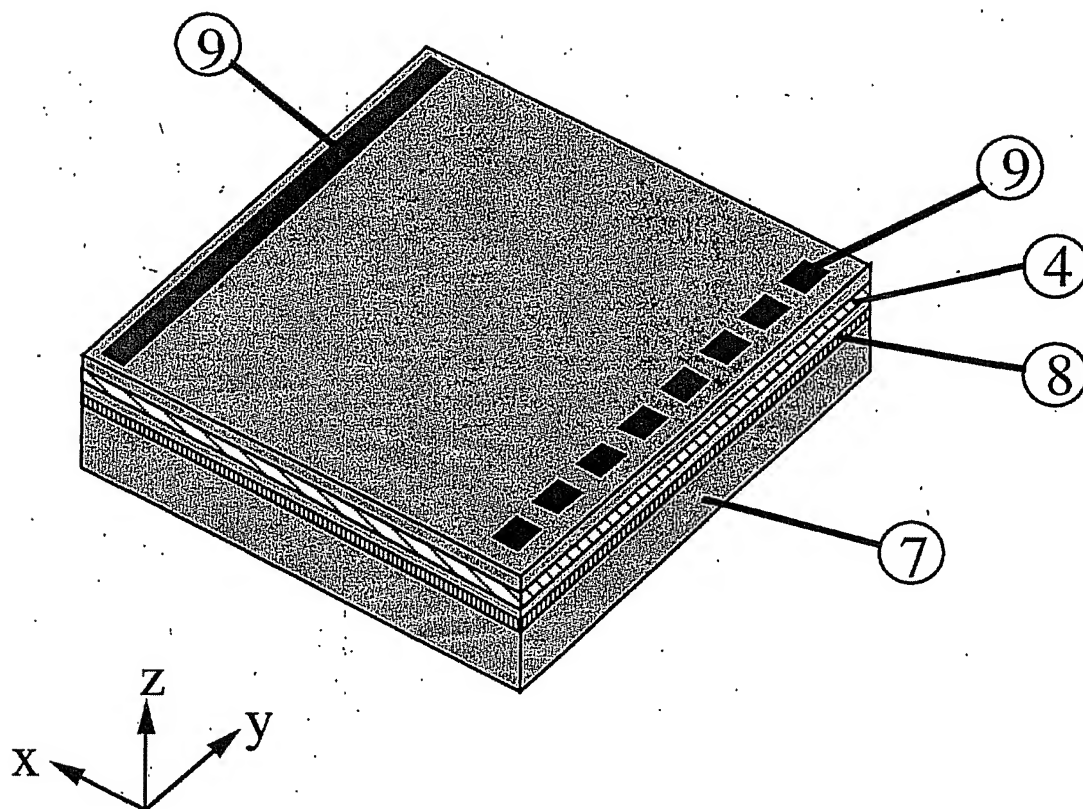


Abb. 9

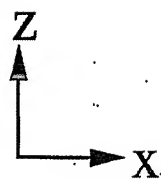
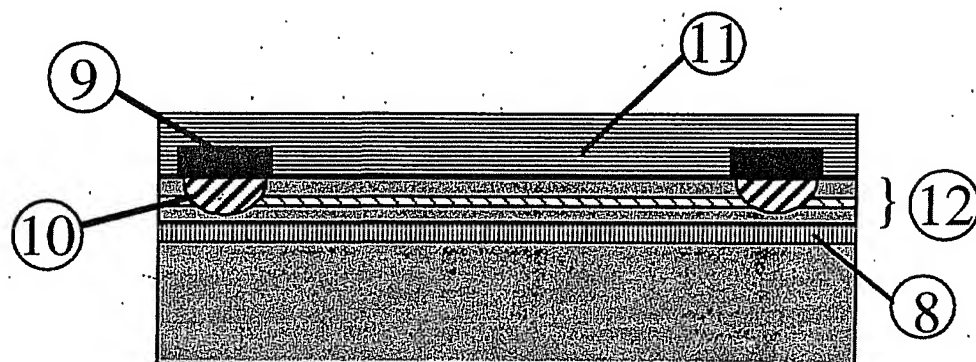


Abb. 10

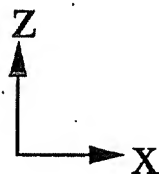
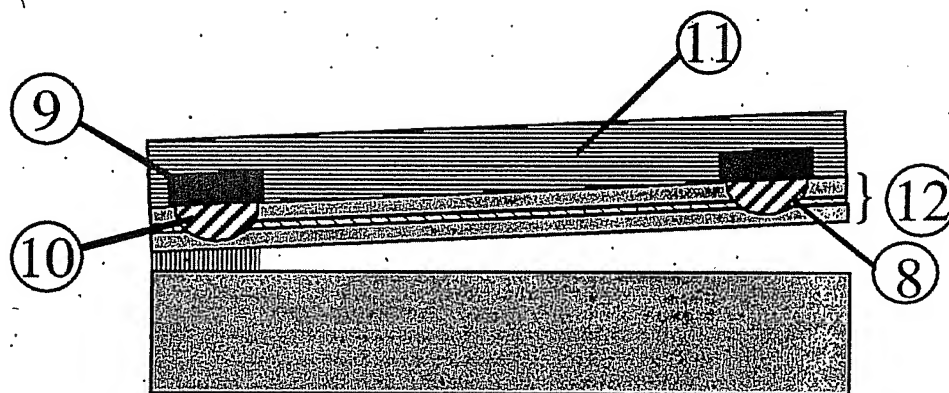


Abb. 11

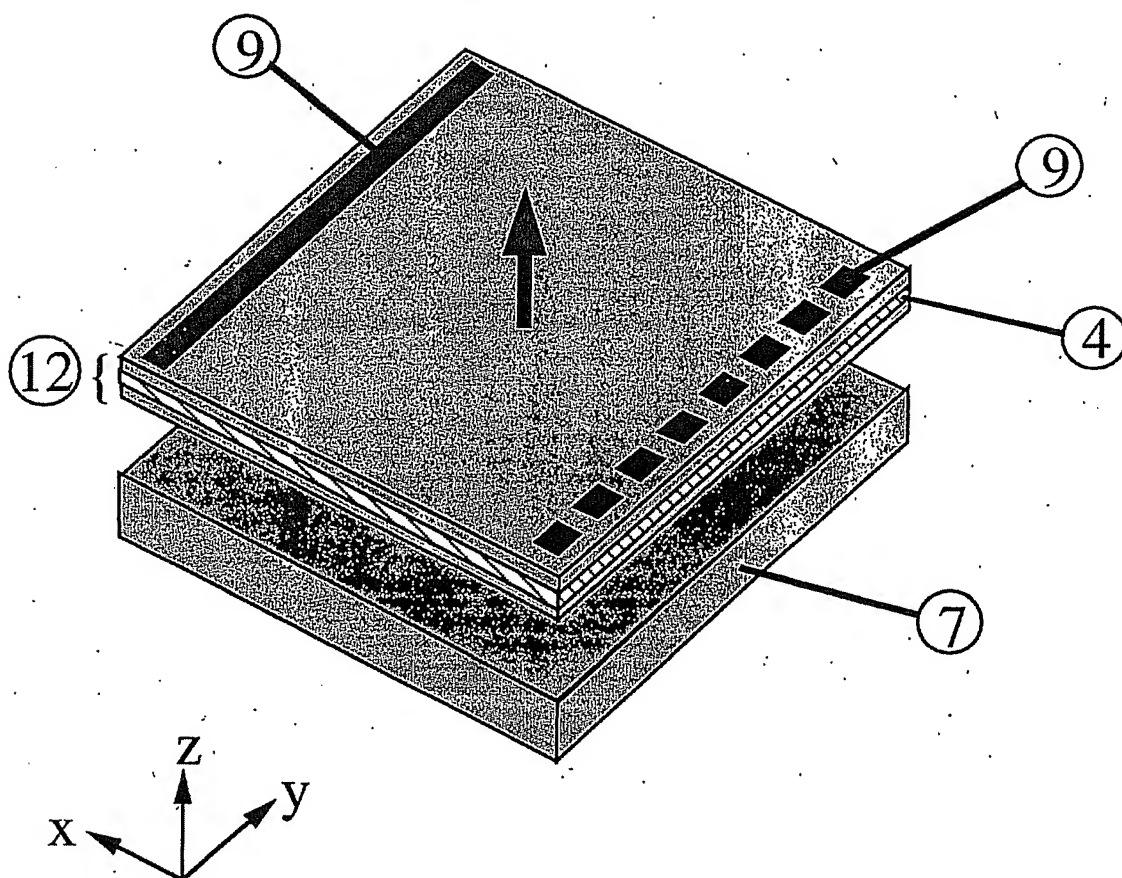


Abb. 12

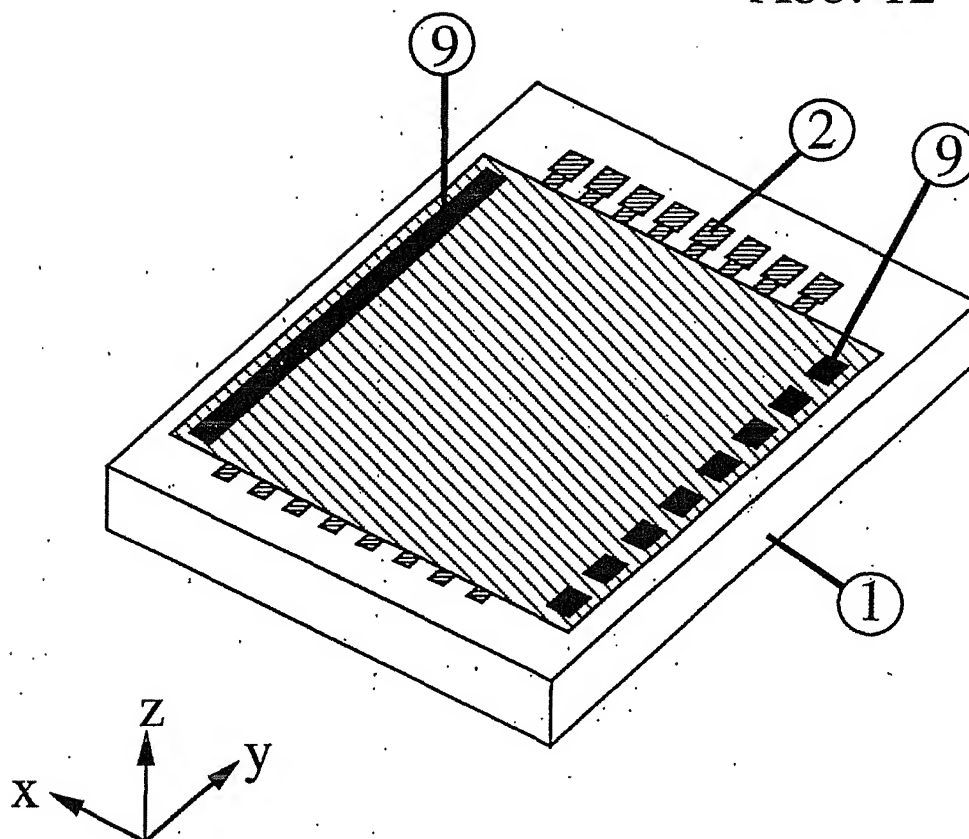


Abb. 13

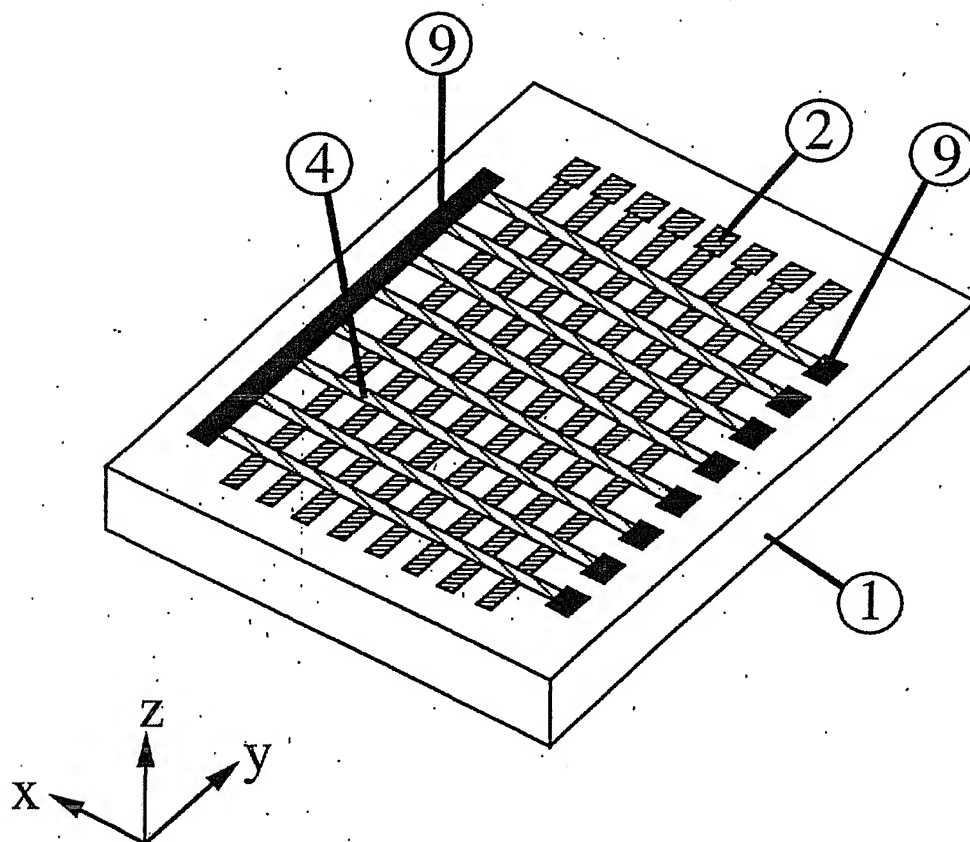


Abb. 14

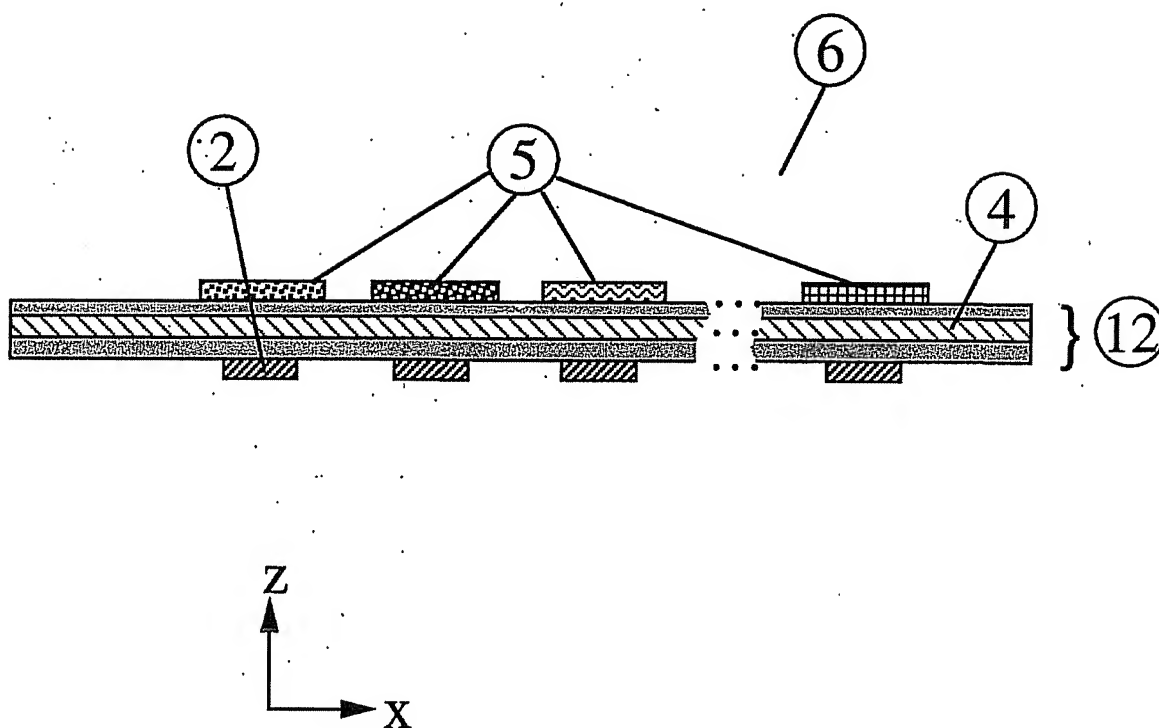


Abb. 15

